

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Dezember 2000 (07.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/73276 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04571

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Mai 2000 (19.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 24 892.3 1. Juni 1999 (01.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBERG, Wilhelm
[DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE).
KETTSCHAU, Georg [DE/DE]; Saarburger Strasse 29,
D-67071 Ludwigshafen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

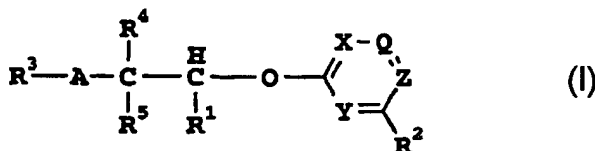
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES COMPRISING ARYL-SUBSTITUTED NITROGEN HETEROCY-
CLES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE MIT ARYLSUBSTITUIERTEN STICKSTOFFHETEROCYCLLEN,
IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ENDOTHELIN REZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to carboxylic acid derivatives of formula (I), whereby the substituents have the meanings as ex-
plained in the description. The invention also relates to the production and use of said novel carboxylic acid derivatives as endothelin
receptor antagonists.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Substituenten die in der
Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, die Herstellung und Verwendung als Endothelinrezeptorantagonisten.

WO 00/73276 A2

Neue Carbonsäurederivate mit arylsubstituierten Stickstoffheterocyclen, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelin Rezeptorantagonisten

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

10

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle

- 15 Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. 20 Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur 25 berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose, Asthma und Prostatakrebs (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990),

- 30 J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944, (1995)).

35

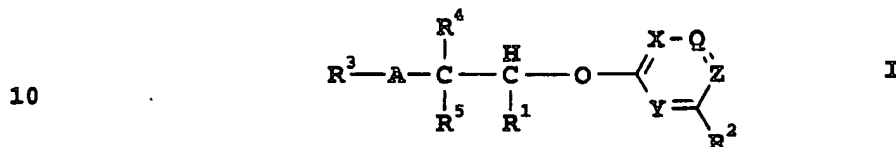
Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A- und ET_B-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Daher sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an einen oder an beide Rezeptoren 40 inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

Die Herstellung und Verwendung von Endothelin Rezeptorantagonisten wurden bereits in WO 95/26716, WO 96/11914, WO 97/38980, 45 WO 97/38982, WO98/09953, WO98/27070, WO 98/58916, WO 99/11629, DE 19748238.4, DE 19806438.1, DE 19809144.3 und DE 19836044.4 beschrieben. Dabei handelt es sich um Verbindungen, die jeweils

einen Heteroaromat mit mindestens einem Stickstoff enthalten, wobei der Heteroaromat keine Phenylsubstitution trägt. Es bestand die Aufgabe, weitere Endothelinrezeptorantagonisten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften bereitzustellen.

5

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



wobei R¹ steht für Tetrazol oder für eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

20 a) ein Rest OR⁶, worin R⁶ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das

25 Ammoniumion;

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio,

30 Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

Eine C₂-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen

35 können;

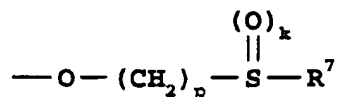
R⁶ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino,

40 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

45

c) eine Gruppe



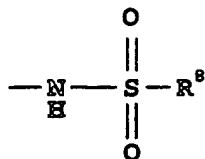
5

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁷ für

10 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

15

d) ein Rest



20

worin R⁸ bedeutet:

25 C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

30 Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

35

R² Phenyl oder Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, wobei alle Arylreste ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, 40 C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, R⁹, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)NHCarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂NCarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, 45 wobei die genannten Arylreste wiederum ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio;

- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
- 10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 15 C₃-C₈-Cycloalkyl, die ein bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio.
- R³ Wasserstoff;
- 20 C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy,
- 25 C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)-NHCarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂NCarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy, Phenyl oder Hetaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei
- 30 Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, wobei alle genannten Aryl- und Hetarylreste ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Mercapto, Carboxy, Hydroxy, Amino, R⁹, C₁-C₄-Alkoxy-
- 35 carbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy;
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
- 40 Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- 45 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen

- bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder
- 5 einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio.
- R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- 10 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino,
- 15 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂; oder
- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder
- 20 N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- oder C₃-C₇-Cycloalkyl.
- X und Y (die gleich oder verschieden sein können):
- 25 Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Y = Methin, dann Z = Stickstoff.
- Z Stickstoff oder CR¹⁰.
- 30 Q Stickstoff oder CR¹¹; mit der Maßgabe, falls X = Y = Z = Stickstoff, dann Q = CR¹¹.
- R⁹ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino,
- 35 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂.
- R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl,
- 40 C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR¹⁰ bildet zusammen mit CR¹¹ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere
- 45 Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können;

Phenyl, das ein bis drei der folgenden Reste tragen kann:
 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-
 alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio.

- 5 R¹¹ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
 Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl,
 C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,
 C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio,
 10 C₃-C₈-Cycloalkyl oder CR¹¹ bildet wie unter R¹⁰ angegeben
 zusammen mit CR¹⁰ einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;
- Phenyl oder Phenoxy, welche ein bis fünf Halogenatome
 und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können:
 15 Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy,
 C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
 C₁-C₄-Alkylcarbonyl, R⁹, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)-
 NHCarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂NCarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl,
 20 Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl,
 wobei die genannten Arylreste wiederum ein- bis dreifach
 substituiert sein können durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
 Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio;
 25 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein
 bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauer-
 stoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen
 bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl,
 30 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
 C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder
 einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
 35 C₁-C₄-Alkylthio.

A Schwefel oder Sauerstoff.

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

40

Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

45 Organische Ammoniumionen sind protonierte Amine wie z.B. Ethanol-
 amin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Diethylamin oder Piperazin;

C₃-C₈-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl;

C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

- 5 Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

10

C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder

- 15 Pentafluorethoxy;

C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl,

Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

20

C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl,

1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

- 25 C₂-C₄-Alkynyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy,

Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy,

- 30 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

- 35 C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl-

thio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio,

- 40 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

45

C₁-C₄-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

Metoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B.

5 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl

C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

10 Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs), z.B. Amide der von Formel I umfaßten Säuren.

15

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

20

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. II und IV, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereo-

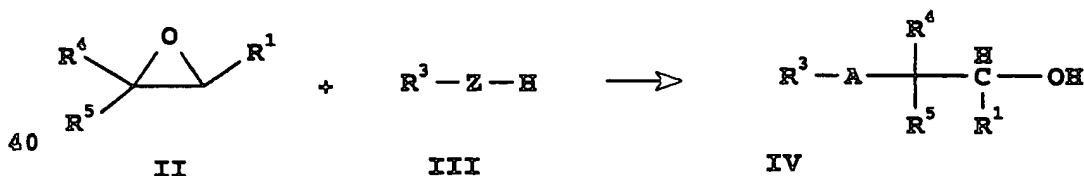
25 mere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln,

30 insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist (IV), kann wie in

35 WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.



Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren

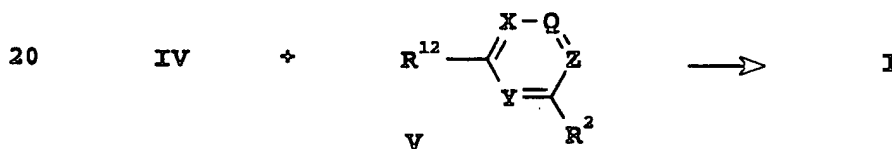
45 bzw. deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Verbindungen der Formel IV kann man in enantionmerenreiner Form über eine sauer katalysierte Umetherung erhalten, wie dies in WO 98/09953 beschrieben wurde.

5 Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel IV erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel IV eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen durchführt. Als solche Basen eignen sich z.B. 4-Chlorphenylethylamin und die Basen, die in
10 WO 96/11914 genannt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die

15 Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.



25 In Formel V bedeutet R^{12} Halogen oder $R^{13}-SO_2-$, wobei R^{13} C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem

30 Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Ist R¹ ein Ester so können die Verbindungen mit R¹ = COOH durch saure, basische oder katalytische Spaltung der Estergruppe hergestellt werden.

Verbindungen des Typs I mit $R^1 = \text{COOH}$ lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem $R^1 \text{COOH}$ bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

45 Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können.

wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetra-
chlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Bei-
spiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether,
5 Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum
Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Bei-
spiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon,
Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und
Sulfolan.

10

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder
können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium-
15 hydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkali-
metallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali-
oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,
eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein
Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

20

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden,
daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d.h. Verbindungen
der Formel I, in denen R^1 COOH bedeutet, ausgeht und diese
zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säure-
25 halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann
mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR^7 umsetzt. Diese
Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen
und erfordert oft die Zugabe einer Base, wie z.B. Triethylamin,
Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan in Betracht kommen.
30 Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch
vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasser-
abspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxyl-
verbindung einwirken läßt.

35 Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch herge-
stellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbon-
säuren ausgeht, d.h. von Verbindungen der Formel I, in denen R^1
für eine Gruppe COOM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder
das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese
40 Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R^1 -D zur
Reaktion bringen, wobei D eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe
bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder
gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substi-
tuiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und
45 Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Ver-
bindungen der Formel R^1 -D mit einem reaktionsfähigen Substituenten
D sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu

erhalten. Diese Umsetzung lässt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

- 5 In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppentechniken erforderlich. Soll beispielsweise R^6 = 4-Hydroxyphenyl bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether geschützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der
- 10 Reaktionssequenz gespalten wird.

Verbindungen der Formel I, in denen R^1 Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden. Weitere Möglichkeiten sind z.B. in genannt in: Synthesis, 767 (1993);

- 15 J. Org. Chem. 56, 2395 (1991).

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen

- 20 die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- R^2 Phenyl oder Phenoxy, welche einen bis drei der folgenden Reste tragen können: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy,
- 25 C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, $(C_1$ - C_4 -Alkyl)-NHCarbonyl, $(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$ NCarbonyl, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$;

- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein
- 30 Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Phenyl, der seinerseits einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: Halogen,
- 35 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio;

C_5 - C_6 -Cycloalkyl.

- 40 R^3 Wasserstoff;

- C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkynyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Halogen,
- 45 C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, $(C_1$ - C_4 -Alkyl)-NHCarbonyl, $(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$ NCarbonyl, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl),

- N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, wobei die genannten Aryl- und Hetarylreste ein- bis dreifach substituiert sein
- 5 können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, R⁹, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio;
- 10 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- 15 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
- 20 C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, der seinerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio.
- 25 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder
- 30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe miteinander verbunden sind; oder
- 35 Cyclohexyl.
- X und Y (die gleich oder verschieden sein können): Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Y =
- 40 Methin, dann Z = Stickstoff.
- Z Stickstoff oder CR¹⁰; mit der Maßgabe, falls Z = Stickstoff, dann Q = CR¹¹.
- 45 Q Stickstoff oder CR¹¹.

- R⁹ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂.
- 5 R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR¹⁰ bildet zusammen mit CR¹¹ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder
- 10 mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können.
- R¹¹ Wasserstoff, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
- 15 C₁-C₄-Alkylthio, C₅-C₆-Cycloalkyl oder CR¹¹ bildet wie unter R¹⁰ angegeben zusammen mit CR¹⁰ einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;
- Phenyl oder Phenoxy, welche einen bis drei der folgenden
- 20 Reste tragen können: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)NHCARBONYL, (C₁-C₄-Alkyl)₂NCARBONYL, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;
- 25 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
- 30 C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, der seinerseits einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio.
- A Schwefel oder Sauerstoff.
- 35 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:
- 40 R² Phenyl oder Phenoxy, welche einen bis drei der folgenden Reste tragen können: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;
- 45 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio;

C₅-C₆-Cycloalkyl.

5

R³ Wasserstoff;

10 C₁-C₈-Alkyl, oder C₃-C₆-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Hydroxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, wobei die genannten Aryl- und Hetarylreste ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, 15 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, R⁹, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio;

20 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

25 ein fünfgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio.

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

30 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder

35 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung oder eine Methylengruppe verbunden sind.

X und Y (die gleich oder verschieden sein können):
Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Y =
40 Methin, dann Z = Stickstoff;

Z Stickstoff oder CR¹⁰.

Q CR¹¹.

45

15

R⁹ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die jeweils eine Hydroxygruppe tragen können.

5 R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, oder CR¹⁰ bildet zusammen mit CR¹¹ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können.

10

R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₅-C₆-Cycloalkyl oder CR¹¹ bildet wie unter R¹⁰ angegeben zusammen mit CR¹⁰ einen 5- oder 6-gliedrigen Ring.

15

A Schwefel oder Sauerstoff.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, 20 pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie, akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem 25 Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, Erektionsstörung, Glaucoma, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes 30 Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin- 35 Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern.

40 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

45

16

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen, die die Wirkung von VEGF (vascular endothelial growth factor) blockieren. solche Substanzen sind Beispielsweise gegen VEGF
5 gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptorbindung spezifisch Hemmen können.

Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder
10 nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die Endothelinrezeptorantagonisten oral und VEGF-Hemmer parenteral ver-
15 abreicht werden.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

20

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

25

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

Membranpräparation

30

Die ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F₁₂-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml
35 Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt.

40

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10⁸ Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCL Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert (Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

45

Bindungstests

- Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 mg/ml 5 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 μ g Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM $[125J]-ET_1$ (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM $[125J]-ET_3$ (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 10 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte 15 Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

- 20 An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K^+ -Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.
- 25 Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K^+ -Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin- 30 Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

- 35 Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.
- 40 In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 μ g/kg ET_1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

5

p.o. - Testung der gemischten ET_A- und ET_B-Antagonisten:

Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt.

- 10 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg,

- 15 Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der
20 Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra-

- 25 peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die täg-

- 30 liche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen

- 35 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-
40 stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991).
45 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele:

Beispiel 1:

5 4-Methyl-2-methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin

Zu einer Lösung von 4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin-2-thiol (300 mg; 1,37 mmol bei 92 % Reinheit; Synthese erfolgte nach D. J. Brown et al., Aust. J. Chem. 1984, 37, 155) in Methanol (15 ml) gab man
10 nacheinander 1-molare Natronlauge (4,10 ml; 4,10 mmol) und Iodmethan (86 µl; 194 mg; 1,37 mmol). Der Ansatz wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt; danach wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3x), die vereinigten organischen Phasen
15 wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es fielen 290 mg (1,24 mmol, 91 % Ausbeute, Reinheit lt. HPLC 93 %) des gewünschten Pyrimidins an.

Beispiel 2:

20

2-Methansulfonyl-4-methyl-6-phenyl-pyrimidin

Zu einer Lösung von 4-Methyl-2-methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin (278 mg, 1,19 mmol bei 93 % Reinheit) in Methanol (10 ml) und
25 Wasser (10 ml) gab man unter Eiskühlung gleichzeitig Oxone® (Aldrich; 973 mg; 1,58 mmol) und 4-molare Natronlauge (0,85 ml; 3,33 mmol), so daß der pH-Wert stets bei pH2-3 lag. Danach wurde 16 h bei Zimmertemperatur nachgerührt und dann durch Verdünnen mit Wasser (75 ml) abgebrochen. Die Mischung wurde mit Ether (2x)
30 und dann mit Ethylacetat (1x) extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es fielen 290 mg (1,11 mmol, 93 % Ausbeute, Reinheit lt. HPLC 95 %) des gewünschten Sulfonylpyrimidins an; es wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

35

Beispiel 3:

3-Ethoxy-2-(4-methyl-6-phenyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-180)

40

Eine Lösung von 2-Methansulfonyl-4-methyl-6-phenyl-pyrimidin (145 mg; 0,55 mmol bei 95 % Reinheit) in wasserfreiem Dimethylformamid (10 ml) wurde mit 50 %igem Natriumhydrid (72 mg, 1,51 mmol) und danach mit einer Lösung von 3-Ethoxy-2-hydroxy-
45 3,3-diphenylpropionsäure (150 mg, 0,50 mmol; Synthese nach WO 96/11914) in Dimethylformamid versetzt und bei Zimmertemperatur gerührt. Nach 3 Stunden war das Sulfonylpyrimidin

völlig verbraucht, die Hydroxysäure hatte jedoch noch nicht komplett abreagiert, so daß nochmals 30 mg des Sulfonylpyrimidins zugegeben wurden. Nach einer weitere Stunde Rühren bei Zimmer-
temperatur war die Umsetzung praktisch vollständig und es wurde
5 durch die Zugabe von Wasser abgebrochen. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde mit Ether extrahiert (3x). Die etherischen Extrakte wurde mit 1-molarer Kalilauge extrahiert; die alkalisch-wäßrigen Extrakte wurden vereinigt und erneut angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die daraus erhaltenen etherischen Extrakte
10 wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt und durch Gefriertrocknung isoliert. Man erhielt 47 mg der Zielverbindung (0,09 mmol; 19 % Ausbeute).

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,9-8,1 (m, 2 H); 7,1-7,7 (m, 14 H); 6,5 (s, 1 H); 3,3-3,7 (m, 2 H); 2,5 (s, 3 H); 1,2 (t, 3 H).

ESI-MS: $\text{M}^+ = 454$.

20 Beispiel 4:

3-Methoxy-2-(4-methyl-6-phenyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-58)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,9-8,1 (m, 2 H); 7,2-7,7 (m, 14 H); 6,4 (s, 1 H); 3,3 (s, 3 H); 2,5 (s, 3 H).

ESI-MS: $\text{M}^+ = 440$.

30 Beispiel 5:

2-Methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin-4-ol

Zu einer Lösung von 2-Mercapto-6-phenyl-pyrimidin-4-ol (1,06 g;
35 5,18 mmol; Synthese erfolgte nach H. I. Skulnick et al., J. Med. Chem. 1986, 29 (8), 1499) in Methanol (10 ml) gab man nacheinander 1-molare Natronlauge (15,0 ml; 15,0 mmol) und Iodmethan (0,33 ml; 735 mg; 5,18 mmol). Der Ansatz wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt; danach wurde mit Wasser (100 ml) ver-
40 dünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3x), die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es fielen 750 mg (3,44 mmol, 66 % Ausbeute) des gewünschten Produkts an.

Beispiel 6:

4-Chloro-2-methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin

- 5 Eine Lösung von 2-Methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin-4-ol (854 mg; 3,91 mmol) in Phosphoroxychlorid (10,0 ml) wurde unter Rühren auf 80°C erhitzt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Phosphoroxychlorid im Vakuum entfernt; der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser
10 gewaschen (3 x). Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Nochmaliges Abdampfen mit Toluol ergab das gewünschte Chloro-pyrimidin in 95 %iger Reinheit (950 mg; 3,81 mol; 97 % Ausbeute).

15 Beispiel 7:

4-Methoxy-2-methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin

- Eine Mischung von 4-Chloro-2-methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin
20 (950 mg, 3,81 mmol bei 95 % Reinheit) in wasserfreiem Methanol (15 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit 30 %iger methanolischer Natriummethanolatlösung (4,50 ml) versetzt. Die resultierende Mischung wurde am Rückfluß zum Sieden erhitzt und 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde noch
25 16 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (3x). Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt die gewünschte Verbindung in Form gelber Kristalle (854 mg; 3,60 mmol;
30 94 %).

Beispiel 8:

2-Methansulfonyl-4-methoxy-6-phenyl-pyrimidin

- 35 Zu einer Lösung von 4-Methoxy-2-methylsulfanyl-6-phenyl-pyrimidin (854 mg, 3,60 mmol) in Methanol (15 ml) und Wasser (15 ml) gab man unter Eiskühlung gleichzeitig Oxone® (Aldrich; 3,32 g; 5,40 mmol) und 4-molare Natronlauge (2,50 ml; 10,0 mmol), so
40 daß der pH-Wert stets bei pH2-3 lag. Danach wurde 16 h bei Zimmertemperatur nachgerührt und dann durch Verdünnen mit Wasser (75 ml) abgebrochen. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert (2x); die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel
45 befreit. Es fielen 928 mg (3,17 mmol, 88 % Ausbeute, Reinheit

lt. HPLC 90 %) des gewünschten Sulfonylpyrimidins an; es wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Beispiel 9:

5

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6-phenyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-64)

- Eine Lösung von 3-Methoxy-2-hydroxy-3,3-diphenylpropionsäure
10 (200 mg; 0,73 mmol; Synthese nach WO 96/11914) in wasserfreiem Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre unter Rühren mit 50 %igem Natriumhydrid (106 mg; 2,20 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten wurde 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6-phenyl-pyrimidin (320 mg; 1,09 mmol bei 90 % Reinheit)
15 in wenig Dimethylformamid gelöst zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und man ließ 16 Stunden bei Zimmertemperatur nachrühren. Danach wurde durch vorsichtige Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert (3x). Die etherischen Extrakte wurde mit 1-molarer Kalilauge extrahiert;
20 die alkalisch-wässrigen Extrakte wurden vereinigt und erneut angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die daraus erhaltenen etherischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Zusatz von etwas Hexan bei niedriger Temperatur eingedampft. Es wurde 317 mg (0,67 mmol, 92 % Ausbeute) der Zielverbindung
25 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 7,9-8,1 (m, 2 H); 7,2-7,6 (m, 13 H); 6,8 (s, 1 H); 6,3 (s, 1 H); 3,9 (s, 3 H); 3,3 (s, 3 H).

30 Schmelzpunkt: 110-115°C.

Beispiel 10:

3-Ethoxy-2-(4-methoxy-6-phenyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-95)
35

Beispiel 11:

3-Methoxy-2-[4-methoxy-6-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyrimidin-2-yloxy]-3,3-diphenylpropionsäure (I-6)
40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): 8,3 (d, 2 H); 7,8 (d, 2 H); 7,4 (m app t, 4 H); 7,1 (s, 1 H); 7,0-7,3 (m, 6 H); 6,3 (s, 1 H); 3,9 (s, 3 H); 3,4 (s, 3 H).

45

ESI-MS: $\text{M}^+ = 524$.

Beispiel 12:

3-Ethoxy-2-[4-methoxy-6-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyrimidin-2-yloxy]-3,3-diphenylpropionsäure (I-159)

5

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,0 (d, 2 H); 7,7 (d, 2 H); 7,6 (m, 2 H); 7,2-7,5 (m, 8 H); 6,8 (s, 1 H); 6,4 (s, 1 H); 4,0 (s, 3 H); 3,5 (mc, 2 H); 1,3 (t, 3 H).

10 ESI-MS: M⁺ = 538.

Beispiel 13:

2-[4-(4-Isopropyl-phenyl)-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-87)

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,9 (d, 2 H); 7,6 (m app d, 2 H); 7,2-7,4 (m, 10 H); 6,8 (s, 1 H); 6,4 (s, 1 H); 3,9 (s, 3 H); 3,3 (s, 3 H); 2,9 (sept, 1 H); 1,3 (d, 6 H).

20

ESI-MS: M⁺ = 498.

Beispiel 14:

25 2,4-Dichloro-6-ethyl-[1,3,5]-triazin

Zu einer Lösung von Cyanurchlorid (23,1 g; 184 mmol) in wasserfreiem Toluol (200 ml) wurde unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre innerhalb von 20 Minuten eine 2-molare Lösung von Ethylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (100 ml; 200 mmol) getropft. Dabei stieg die Temperatur allmählich auf 15°C an; nach beendeter Zugabe ließ man noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur nachrühren. Zum Abbruch der Reaktion wurde die Mischung sehr vorsichtig (!) mit Wasser (40 ml) versetzt, und nach Zugabe von festem Magnesiumsulfat (40 g) wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der zurückbleibende Rückstand wurde mit Hexan ausgezogen. Nach Abdampfen des Hexans wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt; es fielen 8,80 g (49,4 mmol; 40 % Ausbeute) eines Öls an.

40

Beispiel 15:

2-Chloro-4-ethyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin

45 Eine Lösung von 2,4-Dichloro-6-ethyl-[1,3,5]-triazin (1,78 g; 10,0 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (50 ml); wurde unter Stickstoffatmosphäre auf -10 bis -20°C gekühlt und über 5 Minuten

mit einer 2-molaren Lösung von Phenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (5,50 ml; 11,0 mmol) versetzt. Man ließ auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte noch eine Stunde bei Zimmertemperatur nach. Die Reaktion wurde durch die vorsichtige Zugabe
5 von Wasser (3 ml) abgebrochen; danach wurden noch 3 g festes Magnesiumsulfat dazugegeben. Nach Abfiltrieren vom Ungelösten wurde das Lösungsmittel abgedampft und das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie gereinigt. Es fielen 1,35 g eines Öls an; trotz Chromatographie betrug seine Reinheit lt. HPLC nur 66 %
10 (4,07 mmol; 41 % Ausbeute).

Beispiel 16:

3-Ethoxy-2-hydroxy-3,3-diphenylpropionsäurebenzylester

15 Eine Lösung von 3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonsäurebenzylester (10,0 g; 30,3 mmol bei 92 % Reinheit) in wasserfreiem Ether (100 ml) wurde unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre nacheinander mit absolutem Ethanol (10,0 ml) und Bortrifluorid-Etherat
20 (3-4 Tropfen) versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und es wurde noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kristallisation aus Ether / n-Hexan gereinigt; es fielen
25 6,60 g (17,5 mmol; 58 % Ausbeute) des reinen Hydroxyesters an.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7,2-7,5 (m, 15 H); 5,2 (d, 1 H); 5,0 (s, 2 H); 3,4 (m, 1 H); 3,2 (m, 1 H); 3,0 (d, 1 H); 1,1 (t, 3 H).

30 Beispiel 17:

3-Ethoxy-2-(4-ethyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäurebenzylester (I-17)

35 Eine Lösung von 3-Ethoxy-2-hydroxy-3,3-diphenylpropionsäurebenzylester (376 mg; 1,00 mmol) und 2-Chloro-4-ethyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin (497 mg; 1,50 mmol bei 66 % Reinheit) in wasserfreiem Dimethylformamid (30 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (276 mg (2,00 mmol) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.
40 Die Mischung wurde mit Wasser (150 ml) verdünnt, mit Zitronensäure angesäuert und mit Ether extrahiert (2x). Die vereinigten etherischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit; der ölige Rückstand wurde per Flash-Chromatographie gereinigt. Man erhielt 431 mg
45 (0,77 mmol, 77 % Ausbeute) der reinen Zielverbindung.

Beispiel 18:

3-Ethoxy-2-(4-ethyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-102)

5

Eine Lösung von 3-Ethoxy-2-(4-ethyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäurebenzylester (430 mg; 0,77 mmol) in Ethylacetat (60 ml) wurde unter Schutzgas mit einem Palladium/Kohle-Hydrierkatalysator versetzt und nachfolgend drei Tage unter

10 Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Kristallisation des öligen Rückstandes aus n-Hexan ergab 187 mg (0,40 mmol; 52 % Ausbeute) der reinen Carbonsäure.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,4 (d, 2 H); 7,2-7,7 (m, 13 H); 6,5 (s, 1 H); 3,5-3,7 (m, 1 H); 3,25-3,45 (m, 1 H); 2,9 (q, 2 H); 1,2-1,4 (m, 6 H).

ESI-MS: $\text{M}^+ = 469$.

20

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 19:

25 2-(4-Ethyl-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-109)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,5 (d, 2 H); 7,2-7,7 (m, 13 H); 6,5 (s, 1 H); 3,3 (s, 3 H); 2,9 (q, 2 H); 1,3 (t, 3 H).

30

ESI-MS: $\text{M}^+ = 455$.

Beispiel 20:

35 2-[4-Ethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,5]-triazin-2-yloxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-23)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8,4 (d, 2 H); 7,5-7,6 (m, 2 H); 7,2-7,5 (m, 8 H); 7,0 (d, 2 H); 6,4 (s, 1 H); 3,9 (s, 3 H); 3,3 (s, 3 H);
40 2,9 (q, 2 H); 1,3 (t, 3 H).

ESI-MS: $\text{M}^+ = 485$.

45

Beispiel 21:

3-Ethoxy-2-[4-ethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,5]-triazin-2-yloxy]-3,3-diphenylpropionsäure (I-147)

5

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,4 (d, 2 H); 7,5-7,6 (m, 2 H); 7,2-7,5 (m, 8 H); 7,0 (d, 2 H); 6,5 (s, 1 H); 3,9 (s, 3 H); 3,3-3,7 (m, 2 H); 2,8 (q, 2 H); 1,35 (t, 3 H); 1,25 (t, 3 H).

10 ESI-MS: M⁺ = 499.

Beispiel 22:

2-[4,6-Diphenyl)-[1,3,5]-triazin-2-yloxy]-3-methoxy-3,3-diphenyl-
15 propionsäure (I-29)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,6 (d, 4 H); 7,2-7,7 (m, 16 H); 6,5 (s, 1 H); 3,3 (s, 3 H).

20 ESI-MS: M⁺ = 503.

Beispiel 23:

2-[4,6-Diphenyl)-[1,3,5]-triazin-2-yloxy]-3-ethoxy-3,3-diphenyl-
25 propionsäure (I-41)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,6 (d, 4 H); 7,2-7,7 (m, 16 H); 6,6 (s, 1 H); 3,3-3,7 (m, 2 H); 1,3 (t, 3 H).

30 ESI-MS: M⁺ = 517.

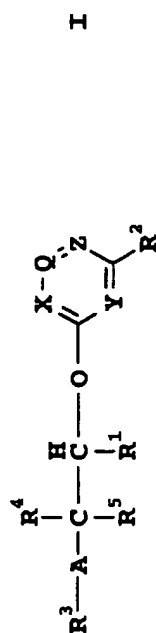
Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

35

40

45

Tabelle I



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-1	COOCH ₃	3-Cl-Phenyl-	H	Benzyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-2	COOH	4-OMe-Phenyl-	Methyl	Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-3	COOH	4-Me-Phenyl-	Ethyl	Phenyl-O-	N	N	CH	C-OMe	O
I-4	COOH	4-CF ₃ O-Phenyl-	i-Propyl	3-F-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-5	COOH	3-HO-Phenyl-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	2,3-Di-Cl-Phenyl-	N	N	CH	COMe	O
I-6	COOH	Phenyl	Methyl	4-F ₃ C-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-7	COONa	3-SMe-Phenyl-	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	4-HO-Phenyl-	N	N	N	C-Me	O
I-8	COOH	4-H ₂ N-Phenyl-	CH ₃ -C=C-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	CH	O
I-9	COOH	Phenyl	Cyclopropyl-	4-OMe-Phenyl-O-	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-10	COOH	Phenyl	Cyclopentyl-	3,4-Di-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-NHOMe	O
I-11	COONa	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	3-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-SMe	O
I-12	COOH	Phenyl	CH ₃ -CH(SH)-CH ₂	4-CF ₃ -Phenyl-	N	N	CH	C-Et	O
I-13	COOH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	3-(HOOC-CH ₂)-Phenyl	N	N	CH	C-OEt	O
I-14	COOH	Phenyl	CF ₃ -CH ₂ -	3-CH ₃ -CO-Phenyl-	N	N	CH	C-NHOMe	O
I-15	COOCH ₃	Phenyl	4-Me-Cyclohexyl-	2-CH ₃ OOC-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	O
I-16	COOH	Phenyl	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -	3-H ₂ N-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	S
I-17	COOH	Phenyl	Ethyl	Phenyl-	N	N	N	C-Et	O
I-18	COOH	Phenyl	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -	4-H ₂ NOC-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-19	COOH	Phenyl	CF ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -	3-(Acetyl-CH ₂)-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-20	COOH	4-Cl-Phenyl-	CH ₃ OO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Thienyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-21	COOH	3-Me-4-F-Phenyl-	H ₂ NCO-CH ₂ -CH ₂ -	3-Furyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-22	COOH	4-Me-Phenyl-	(Butyl) ₂ NCO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Pyryl	N	N	N	C-NHMe	O
I-23	COOH	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-	N	N	N	C-Et	O
I-24	COOH	4-Cl-Phenyl-	Cyclohexyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-2-Furyl	N	N	N	C-N(Me) ₂	O
I-25	COOH	3-F-Phenyl-	Cyclopentyl-CH=CH-CH ₂ -	3-F ₃ C-2-Thienyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-26	COOH	2-F-Phenyl-	Phenyl-CH=CH-CH ₂ -	3-Thienyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-27	COOH	2-Me-Phenyl-	Phenyl-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-2-Furyl	N	N	CH	C-OEt	O
I-28	COOH	Phenyl	2-Thienyl-CH ₂ -CH ₂ -	4-Thiazolyl-	N	N	CH	C-Allyl	O
I-29	COOH	Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	N	N	C-Phenyl	O
I-30	COOH	Phenyl	3-Furyl-CH ₂ -CH ₂ -	5-Oxazolyl-	N	N	CH	C-OMe	S
I-31	COOH	Phenyl	2-Thiazol-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-32	COOH	Phenyl	4-F-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-OPropyl	O
I-33	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	2-Et-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	O
I-34	COOH	Phenyl	3-NC-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-35	COONa	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-	N	CH	N	C-OMe	O
I-36	CONHSO ₂ CH ₃	Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	CH	N	OMe	O
I-37	COOH	Phenyl	4-Me-Phenyl-CH ₂ -	3-Et-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-38	COOH	Phenyl	4-OEt-Phenyl-CH ₂ -	4-OMe-Cyclohexyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-39	COOH	Phenyl	3-Cl-4-Me-Phenyl-CH ₂ -	Cyclopropyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-40	COOCH ₃	Phenyl	2-CF ₃ -Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclopentyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-41	COOH	Phenyl	Ethyl	Phenyl-	N	N	N	C-Phenyl	O
I-42	COOH	Phenyl	4-CF ₃ -O-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Cyclohexyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-43	Tetrazol	Phenyl	Methyl	4-F-Phenyl-	N	N	CH	OMe	O
I-44	COOH	3-Me-Phenyl	Methyl	3-Cl-Phenyl-	N	N	N	OMe	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-45	COOH	Phenyl	3-HS-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	4-i-Propyl-Phenyl	N	N	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		O
I-46	COOH	Phenyl	4-HOOC-Phenyl-O-CH ₂ -CH ₂ -	3-OEt-4-OMe-Phenyl-	N	N	C-CH ₂ -CH ₂ -O-C		O
I-47	COOH	Phenyl	2-HO-Phenyl-CH ₂ -	4-F ₃ C-Phenyl-	N	N	C-CH ₂ -CH ₂ -S-C		O
I-48	COOH	Phenyl	3-H ₂ N-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	2-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-49	COOH	Phenyl	4-(HOOC-CH ₂)-Phenyl-CH ₂ -	4-Me-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-50	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	3-Br-Phenyl-	N	N	C-Me	C-Me	O
I-51	COOH	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-	N	CH	N	C-Et	O
I-52	COOH	2-Me-Phenyl	3-CH ₃ OOC-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl-	N	N	N	C-Et	S
I-53	COOH	Phenyl	4-Me-2-Furyl-CH ₂ -	Benzyl	N	N	CH	C-Me	O
I-54	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-O-	N	N	CH	CH	O
I-55	COOH	Phenyl	3,4-Dioxoethylen-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Phenyl-O-	N	N	CH	C-OMe	O
I-56	COOH	Phenyl	3-Me-4-SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Benzyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-57	COOH	Phenyl	Methyl	4-Et-Phenyl-	N	N	CH	N	O
I-58	COOH	Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-59	COOH	Phenyl	Phenyl-	Phenyl-	N	N	CH	C-OEt	O
I-60	COOH	Phenyl	2-Naphthyl-	Phenyl-O-	N	N	CH	C-SMe	O
I-61	COOH	4-Cl-Phenyl-	4-Cl-Phenyl-	3-F-Phenyl-	N	N	N	C-N(Me) ₂	O
I-62	COOH	3-Me-4-F-Phenyl-	3-NC-Phenyl-	2,3-Di-Cl-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	S
I-63	COOH	4-Me-Phenyl-	3-HO-Phenyl-	4-HO-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-64	COOH	Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-65	COOH	4-Cl-Phenyl-	3,4,5-Tri-Me-Phenyl-	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-66	COOH	3-F-Phenyl-	4-H ₂ N-Phenyl-	4-OMe-Phenyl-O-	N	N	CH	C-Me	O
I-67	COOH	2-F-Phenyl-	3-F ₃ C-Phenyl-	3,4-Di-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-68	COOH	2-Me-Phenyl-	3,4-Di-OMe-Phenyl-	3-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-69	COOH	Phenyl	4-(F ₂ HC)-O-Phenyl-	4-CF ₃ -Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-70	COOC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl		N	N	CH	C-Me	O
I-71	COOH	Phenyl	Methyl		N	N	CH	C-Me	O
I-72	COOH	Phenyl	3-SMe-4-OMe-Phenyl		N	N	CH	C-OMe	O
I-73	COOH	Phenyl	3-MeNH-Phenyl		N	N	CH	C-Me	O
I-74	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl		N	N	N	C-N(Me) ₂	O
I-75	COOH	Phenyl	3,4-Dioxoethylen-Phenyl		N	N	CH	C-Me	O
I-76	COOH	Phenyl	4-Cl-2-Naphthyl		N	N	CH	C-OEt	O
I-77	COOH	Cyclohexyl	Methyl		N	CH	CH	N	O
I-78	COOH	Phenyl	Methyl		N	CH	CH	N	S
I-79	COOH	Phenyl	H		N	N	CH	C-Et	O
I-80	COOH	Phenyl	CH ₃ -CH(CH ₃)-CH ₂ -		N	N	CH	C-OMe	O
I-81	COOH	Phenyl	i-Propyl		N	N	CH	C-Et	O
I-82	COOH	Phenyl	Butyl		N	N	CH	C-OMe	O
I-83	COOH	4-F-Phenyl	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -		N	N	CH	C-OMe	O
I-84	COOH	3-F-Phenyl	Methyl		N	N	CH	N	O
I-85	COOH	3-OMe-Phenyl	Methyl		N	N	CH	N	O
I-86	COOCH ₃	4-F-Phenyl	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -		N	N	CH	C-Et	O
I-87	COOH	Phenyl	Methyl		N	N	CH	C-OMe	O
I-88	COOH	4-Cl-Phenyl	CH ₃ -CH ₂ -C=C-CH ₂ -		N	N	CH	C-OMe	O
I-89	COOH	4-Me-Phenyl	Cyclopropyl		N	N	CH	C-OMe	O
I-90	COOH	4-OMe-Phenyl	3-Me-Cyclopentyl		N	N	CH	C-OMe	O
I-91	COOH	4-Me-Phenyl	HO-CH-CH(OH)-CH ₂ -		N	N	CH	C-Me	O
I-92	COOH	Phenyl	Methyl		N	CH	CH	C-CF ₃	O
I-93	COOH	3-F-Phenyl	Methyl		CH	CH	N	C-Me	O
I-94	COOH	Phenyl	HS-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		N	N	CH	C-Et	O

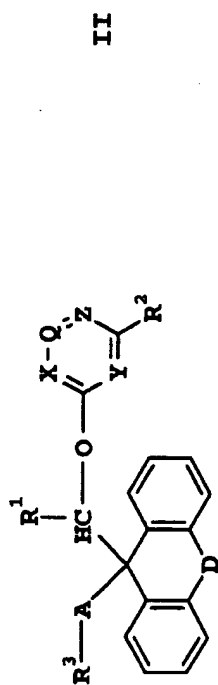
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-95	COOH	Phenyl	Ethyl	Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-96	COOH	3-CF ₃ -Phenyl	CF ₃ -CF ₂ -	2-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-97	COOH	Phenyl	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Et-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-98	COOH	4-F-Phenyl	4-OMe-Cyclohexyl-	3-Me-4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-99	COOH	Phenyl	CH ₃ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	3-Et-Phenyl	N	N	CH	C-Me	O
I-100	COOH	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl	CH	CH	N	C-OMe	O
I-101	CONHSO ₂ CH ₃	Phenyl	Methyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-	CH	N	N	C-Et	O
I-102	COOH	Phenyl	Ethyl	Phenyl-	N	N	N	C-Et	O
I-103	COOCH ₃	Phenyl	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Cyclohexyl-	N	N	CH	C-OMe	S
I-104	COOH	3-Cl-Phenyl	CF ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclopropyl-	N	N	CH	C-OEt	O
I-105	COOC ₂ H ₅	Phenyl	Ethyl	3-OEt-4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-106	COOH	Phenyl	Ethyl	4-F ₃ C-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-107	COOH	2-F-Phenyl	CH ₃ OOC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Cyclopentyl-	N	N	CH	C-OEt	O
I-108	COOH	2-F-Phenyl	H ₂ NCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Cyclohexyl	N	N	CH	C-Propyl	O
I-109	COOH	Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	N	N	C-Et	O
I-110	COOH	2-Me-Phenyl	(Butyl) ₂ NCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-i-Propyl-Phenyl	N	N	CH	C-Et	O
I-111	COOH	Phenyl	Methyl	4-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-112	COOCH ₃	2-F-Phenyl	Methyl	3-OMe-Phenyl	N	N	CH	CH	O
I-113	COOH	Phenyl	4-OMe-Cyclohexyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-OEt-4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	O
I-114	COOH	Phenyl	Cyclopentyl-CH ₂ -CH ₂ -	4-F ₃ C-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-115	COOH	Phenyl	Ethyl	2-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-116	COOH	4-Cl-Phenyl	Ethyl	4-Me-Phenyl-	N	N	CH	CH	O
I-117	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	3-Cl-Phenyl-CH=CH-CH ₂ -	2-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-118	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-119	COOH	Phenyl	3-Thienyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	S
I-120	COOC ₂ H ₅	3-Cl-Phenyl	Methyl	4-F ₃ C-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-121	COOCH ₃	Phenyl	Methyl	3-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OEt	O
I-122	COOCH ₃	Phenyl	4-Me-3-Furyl-CH ₂ -CH ₂ -	Benzyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-123	COOH	Phenyl	4-Thiazolyl-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-O-	N	N	CH	C-Me	O
I-124	COOH	4-OCF ₃ -Phenyl	4-Br-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Phenyl-O-	N	N	CH	C-OCF ₃	O
I-125	COOH	Phenyl	3-OMe-4-OEt-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Benzyl-	N	N	CH	C-OCF ₃	S
I-126	COOH	Phenyl	3-NO ₂ -Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl-	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-127	COOC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Cl	O
I-128	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	3-Me-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-129	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -	Phenyl-O-	N	N	CH	C-Me	O
I-130	COOH	Phenyl	3-OEt-Phenyl-CH ₂ -	3-F-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-131	COOH	Phenyl	Ethyl	3-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-132	COOH	Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-133	COOH	Phenyl	Methyl	Cyclopentyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-134	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -	2,3-Di-Cl-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-135	COOH	Phenyl	2-F-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	4-HO-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-136	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-137	CONHSO ₂ Phenyl	4-F-Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-138	COOC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-139	COOH	Phenyl	3-HS-Phenyl-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-O-	N	N	CH	C-Et	O
I-140	COOH	Phenyl	4-HOOC-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	O
I-141	COOH	Phenyl	2-HO-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-SMe-Phenyl-	N	N	CH	C-Et	S
I-142	COOH	Phenyl	3-H ₂ N-Phenyl-CH ₂ -	4-CF ₃ -Phenyl-	N	N	CH	C-Et	S
I-143	COOH	Phenyl	4-(H ₂ NOC-CH ₂)-Phenyl-CH ₂ -	3-CH ₃ -CO-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-144	CONHSO ₂ Phenyl	4-F-Phenyl	Methyl	Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-145	COOCH ₃	Phenyl	Methyl	O-Phenyl-	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-146	COOH	Phenyl	4-CH ₃ OOC-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-(HOOC-CH ₂)-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-147	COOH	Phenyl	Ethyl		N	N	N	C-Et	O
I-148	COOH	Phenyl	3-Me-2-Furyl-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-149	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl-CH ₂ -	3-H ₂ N-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-150	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl-CH ₂ -	4-H ₂ NOC-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-151	COOH	Phenyl	3-Me-4-SMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	3-(Acetyl-CH ₂)-Phenyl-	N	N	CH	C-Me	S
I-152	COOH	Phenyl	Ethyl	Benzyl	N	N	CH	C-Me	S
I-153	COOH	Phenyl	Ethyl	4-OMe-Phenyl-O-	N	N	CH	C-OMe	O
I-154	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-	2-Thienyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-155	COOH	4-F-Phenyl	2-Naphthyl-	3-Furyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-156	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-	2-Pyrol-yl	N	N	CH	C-OMe	O
I-157	COOH	Phenyl	4-NC-Phenyl-	3-Me-2-Furyl	N	N	CH	C-Me	O
I-158	COOH	Phenyl	4-HO-Phenyl-	3-F ₃ C-2-Thienyl	N	N	CH	C-Et	O
I-159	COOH	Phenyl	Ethyl	4-F ₃ C-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-160	COOH	Phenyl	Ethyl	3-Me-Phenyl-O-	N	N	CH	C-OMe	O
I-161	COOH	Phenyl	Methyl	4-OMe-Phenyl	N	CH	N	C-OMe	S
I-162	COOH	Phenyl	3,5-Di-Me-Phenyl-	3-Thienyl-	N	N	N	N(Me) ₂	O
I-163	COOH	Phenyl	3-H ₂ N-Phenyl-	4-OMe-2-Furyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-164	COOH	Cyclohexyl	4-F ₃ C-Phenyl-	4-Thiazolyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-165	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-	5-Oxazolyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-166	COOCH ₃	2-F-Phenyl	4-CF ₃ -O-Phenyl-	3-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-167	COOH	Phenyl	Methyl	3,4-OMe-Phenyl-	N	CH	N	C-OMe	O
I-168	COOH	Phenyl	Methyl	4-Me-Phenyl-	N	CH	N	C-OMe	O
I-169	COOC ₂ H ₅	3-Cl-Phenyl	3-SMe-4-OEt-Phenyl-	2-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-170	COOH	Phenyl	4-MeNH-Phenyl-	2-Et-Phenyl-	N	N	CH	C-CF ₂ -CF ₃	S
I-171	COOCH ₃	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl-	3-Me-4-OMe-Phenyl-	N	N	CH	C-OMe	O
I-172	COOC ₂ H ₅	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl-	3-Et-Phenyl	N	N	CH	C-Cl	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-173	COOH	3-CF ₃ -Phenyl	2-Me-3-Furyl-	4-OMe-Cyclohexyl-	N	N	CH	C-Me	A
I-174	COOH	Phenyl	Methyl	3-Furyl-	N	N	CH	CH	S
I-175	COOH	Phenyl	Methyl	4-i-Propyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-176	COOH	Phenyl	2-Thienyl	Cyclopropyl-	N	N	CH	C-Me	O
I-177	COOH	Phenyl	Methyl	Cyclopentyl-	N	N	CH	C-OEt	S
I-178	COOH	4-Cl-Phenyl	Ethyl	3-Me-Cyclohexyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-179	COOH	Phenyl	Ethyl	4-i-Propyl-Phenyl	N	N	CH	Vinyl	O
I-180	COOH	Phenyl	Ethyl	Phenyl-	N	N	CH	C-Me	O

Tabelle II



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	D	R ³	R ²	X	Y	Z	Q	A
I-1	COOH	Phenyl	Bindung	Methyl	Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-2	COOH	Phenyl	Bindung	Methyl	Phenyl	N	N	CH	C-Me	O
I-3	COOH	Phenyl	Bindung	Ethyl	4-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-4	COOH	Phenyl	Bindung	i-Propyl	3-F-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-5	COOH	Phenyl	Bindung	CH ₂ =CH-CH ₂ -	4-i-Propyl-Phenyl	N	N	CH	COMe	O
I-6	COOH	Phenyl	Bindung	Methyl	4-F ₃ C-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O
I-7	COONa	Phenyl	Bindung	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	N	N	N	C-Et	O
I-8	COOH	Phenyl	CH ₂	Methyl	4-OMe-Phenyl	N	N	CH	CH	O
I-9	COOH	Phenyl	CH ₂	Methyl	4-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-CF ₃	O
I-10	COOH	Phenyl	CH ₂	Cyclopentyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	N	N	CH	C-NHOMe	O
I-11	COOH	Phenyl	CH ₂	HO-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Phenyl	N	N	CH	C-SMe	O
I-12	COOH	Phenyl	CH ₂	CH ₃ -CH(SH)-CH ₂	4-CF ₃ -Phenyl	N	N	CH	C-Et	O
I-13	COOH	Phenyl	CH ₂	Ethyl	3-Me-Phenyl	N	N	CH	C-Me	O
I-14	COOH	Phenyl	CH ₂	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	3-HO-Phenyl	N	N	CH	C-OMe	O

Beispiel 24:

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nach-
5 folgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

10

Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

Verbindung	ET _A [nM]
I-180	83
I-102	130
I-109	133
I-23	5
I-147	14

15

20

25

30

35

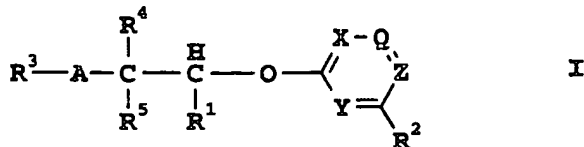
40

45

Patentansprüche:

1. Carbonsäurederivate der Formel I

5



10

in der R¹ ein Tetrazol oder eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR⁶, worin R⁶ bedeutet:

20

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

25

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

30

Eine C₂-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

35

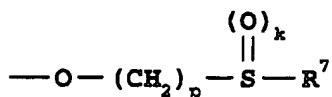
R⁶ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

40

45

- b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

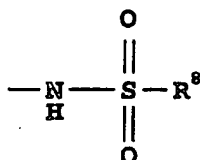
- c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁷ für

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

- d) ein Rest



worin R⁸ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂

39

- R² Benzyl, Benzyloxy, Phenyl oder Phenoxy, jeweils
gegebenenfalls substituiert; oder
- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend
ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder
Sauerstoffatom, jeweils gegebenenfalls substituiert; oder
C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert.
- R³ Wasserstoff;
- 10 C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder
C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder
mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy,
Mercapto, Carboxy, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy,
15 C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-
carbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)NHCARBONYL, (C₁-C₄-Alkyl)₂-
NCARBONYL, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, Amino, NH(C₁-C₄-
Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, Heteroaryl,
20 fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stick-
stoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom,
wobei alle genannten Aryl- und Hetarylreste gegebenen-
falls substituiert sein können; oder
- 25 Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert; oder
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend
ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder
Sauerstoffatom, jeweils gegebenenfalls substituiert.
- 30 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert; oder
- 35 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH-
oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder
- 40 C₃-C₇-Cycloalkyl;
- X und Y (die gleich oder verschieden sein können):
Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Y =
Methin, dann Z = Stickstoff;
- 45 Z Stickstoff oder CR¹⁰;

- Q Stickstoff oder CR¹¹; mit der Maßgabe, falls X = Y = Z = Stickstoff, dann Q = CR¹¹
- 5 R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR¹⁰ bildet zusammen mit CR¹¹ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können; oder
- 10 Phenyl, gegebenenfalls substituiert
- 15 R¹¹ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
- 20 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₃-C₈-Cycloalkyl oder CR¹¹ bildet wie unter R¹⁰ angegeben zusammen mit CR¹⁰ einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;
- 25 Phenyl oder Phenoxy, jeweils gegebenenfalls substituiert; oder
- 30 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, jeweils gegebenenfalls substituiert.
- A Schwefel oder Sauerstoff.
- 35 bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze, und die enantiomerenreinen sowie diastereomerenreinen Formen.
2. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.
- 40 3. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.
4. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten,
- 45 bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.

5. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt.
- 5
6. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nierenversagen, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.
- 10
7. Kombinationen aus Carbonsäurederivaten der Formel I gemäß Anspruch 1 und einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern, β -Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen.
- 15
8. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intrapeitoneal Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.
- 20

25

30

35

40

45